



АБСЦЕСС ГИПОФИЗА

Белорусская медицинская академия последипломного образования¹, г. Минск,
Витебский государственный медицинский университет², г. Витебск,
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии³, г. Минск,
Республика Беларусь

В статье представлены два клинических наблюдения редко встречающейся патологии — абсцесса гипофиза, осложненного вторичным гнойным менингитом. Клиническое и инструментальное обследование, а также гормональные изменения указывали на аденому гипофиза. Проведенные лабораторные исследования и магнитно-резонансная томография не выявили признаков воспалительного процесса в организме пациентов. Однако, при выполнении плановых трансфеноидальных эндоскопических операций были диагностированы абсцессы гипофиза. Последние были тотально удалены, гнойные полости промыты растворами антисептиков. В первом наблюдении интраоперационно была выявлена ликворея, что потребовало пластического закрытия дефекта дна турецкого седла клеевыми композициями. Несмотря на это, через сутки у пациентки развился вторичный гнойный менингит, который был купирован назначением рациональной антибактериальной терапии. Во втором наблюдении истечения ликвора интраоперационно не наблюдалось. Была также выполнена пластика дна турецкого седла. Назначены антибактериальные препараты. Оба пациента были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии, гормональный фон стабилизировался. Ликвореи при контрольных осмотрах не выявлено. Через 4 месяца после выписки у второго пациента развился вторичный гнойный менингит, что потребовало экстренной госпитализации. Активная тактика ведения пациента с применением диагностических тест-систем «D-лактат» и «Биолактат» позволила быстро назначать и корректировать эффективные антибактериальные лекарственные средства при отрицательных бактериологических анализах. Пациент выписан на 23-й день без неврологического дефицита. Данные клинические случаи представляют интерес в качестве вариантов течения и безрецидивного лечения достаточно редкой воспалительной патологии гипофиза.

Ключевые слова: абсцесс гипофиза, менингит, ликворея, антибиотики, бета-лактазная активность, D-лактат

The article presents two clinical observations of a rare pathology — pituitary abscess, complicated by the secondary purulent meningitis. Clinical and instrumental examination, as well as hormonal changes indicated a pituitary adenoma. The laboratory tests and magnetic resonance showed no signs of inflammation in the patient's body. However, when performing the planned transsphenoidal endoscopic operations, pituitary abscesses were diagnosed. The latter were completely removed, purulent cavities washed with antiseptic solutions. In the first observation, liquorrhea was detected intraoperatively, which required plastic closure of the defect of the Turkish saddle with adhesive compositions. The patient developed secondary purulent meningitis, which was cured by the rational antibacterial therapy. In the second observation, the outflow of the cerebrospinal fluid was not observed intraoperatively. The plastic of the bottom of the Turkish saddle was also made. Antibacterial drugs were prescribed. Both patients were discharged from the hospital, the hormonal background improved. Liquorrhea was not detected during the control examinations. Four months after discharge, the second patient developed secondary purulent meningitis, which required emergency hospitalization. The active tactics of patient management with the use of diagnostic test systems «D-lactam» and «Biolactam» allowed quick prescription and correction of effective antibacterial drugs for negative bacteriological analysis. The patient was discharged on the 23rd day without neurologic deficit. These clinical cases are of interest as options for disease-free treatment of rather a rare inflammatory pathology of the pituitary gland.

Keywords: pituitary abscess, meningitis, liquorrhea, antibiotics, beta-lactamase activity, D-lactate

Novosti Khirurgii. 2020 Mar-Apr; Vol 28 (2): 222-232

Pituitary Abscess

V.A. Zhurauliou, K.M. Kubrakov, S.T. Akmyradov

The articles published under CC BY NC-ND license



Введение

Абсцесс гипофиза (АГ) — острое гнойно-воспалительное заболевание с высоким риском летального исхода [1, 2]. Первое его описание было сделано М. Simmonds в 1914 году (цит. по R.A. Hanel et al., 2002 [1]). К настоящему

времени в мировой литературе описано около 200 клинических случаев этого заболевания, и оно редко сопровождается развитием гнойного менингоэнцефалита [3]. Редкая встречаемость АГ затрудняет определение эпидемиологии заболевания, однако считается, что он составляет 0,2-0,6% всех патологических образований

хиазмально-селлярной области (ХСО) [1, 4]. Поэтому полагаем целесообразным представить собственные клинические наблюдения, варианты лечения и исходы.

Цель. Представить описание случаев успешного хирургического лечения абсцесса гипофиза, которое поможет обратить внимание врачей на данную патологию и будет способствовать улучшению результатов диагностики и лечения пациентов с воспалительным поражением гипофиза.

Клинический случай №1

Пациентка, 42 года, находилась на лечении в отделении нейрохирургии 5-й клинической больницы г. Минска с 15.05.2008 по 05.06.2008. Диагноз при поступлении: макроаденома гипофиза (соматотропинома) с эндосупраселлярным ростом. Акромегалия. Ожирение 1 степени. Многоузловой нетоксический зоб 1 степени.

Жалобы при поступлении на наличие отеков в области век обоих глаз, изменение черт лица (стали грубыми, крупными), увеличение размеров кистей рук и стоп.

Данные жалобы отмечает около 5 лет. Наблюдалась у эндокринолога. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлена опухоль гипофиза, увеличивающаяся в динамике (02.05.2008): эндосупраселлярно (преимущественно слева) определяется изоинтенсивное на T1 образование 17×20×22 мм, с обширной внутриопухолевой кистой. Образование компримирует и смещает вверх хиазму зрительных нервов. Боковые и третий желудочки мозга,

базальные цистерны не расширены. Срединные структуры не смещены. После введения контраста интенсивность образования повысилась по периферии (рис. 1).

Исследование гормонов гипофиза (04.02.2008) выявило увеличение уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) до 694,3 нг/л (при норме 54-336) при нормальных показателях соматотропного гормона (СТГ) – 6,5 нг/мл (при норме менее 20 нг/мл). Было рекомендовано оперативное лечение.

При поступлении в нейрохирургическое отделение убедительных неврологических нарушений не выявлено. Присутствовала акромегалия. Соматический статус был без особенностей. Наличие воспалительного процесса в организме не установлено.

Общие анализы крови (ОАК), мочи, биохимическое исследование крови, коагулограмма патологических изменений не выявили.

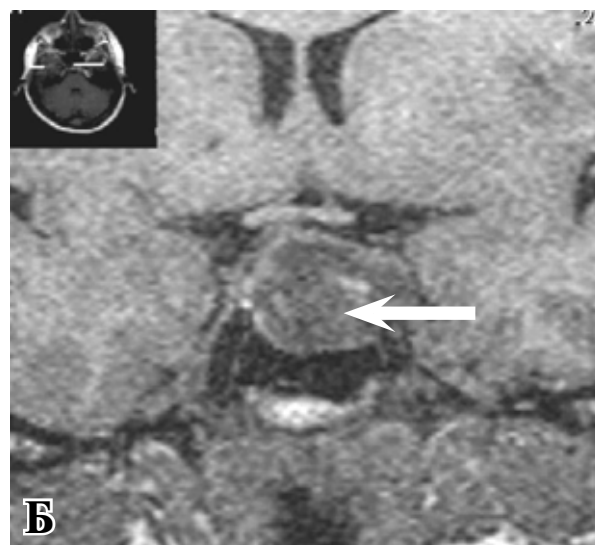
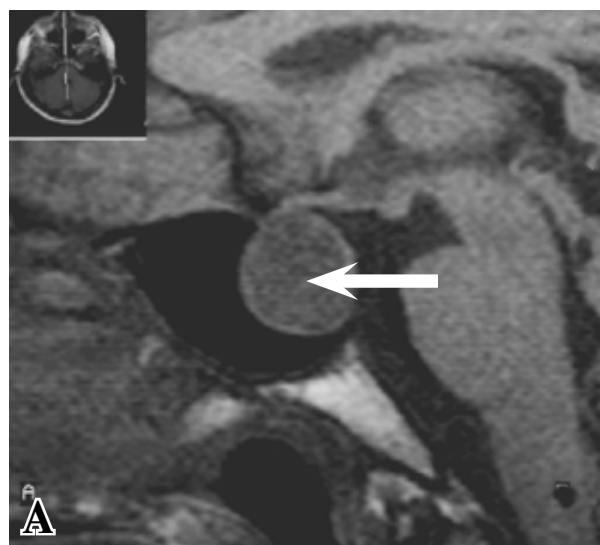
Офтальмолог (16.05.2008): острота зрения OD=0,7; OS=0,3, с коррекцией 1,0 на оба глаза. Миопия слабой степени с астигматизмом обоих глаз. Установлено ограничение поля зрения в верхне-наружном квадранте правого глаза.

Оториноларинголог (16.05.2008): хронический вазомоторный ринит. Острых воспалительных явлений нет.

В плановом порядке (21.05.2008) выполнено хирургическое вмешательство: трансфеноидальное эндоскопическое удаление АГ.

Протокол операции. В правый носовой ход введен тубус эндоскопа. Скелетировано дно основной пазухи, которое затем трепанировано. Вскрыто дно турецкого седла и обнаружена

Рис. 1. Магнитно-резонансная томография хиазмально-селлярной области пациентки, 42 года, до операции. Эндосупраселлярно (преимущественно слева) определяется изоинтенсивное на T1 образование 17×20×22 мм, с обширной внутриопухолевой кистой (указано стрелкой), накапливает контраст по периферии. А – сагиттальная проекция; Б – коронарная проекция.



опухоль. Капсула ее коагулирована и рассечена. Выделилось 10 мл жидкого, вязкого, мутного содержимого. Соскоб тканей и гнойный экссудат взяты на бактериологическое исследование. Затем опухоль энуклеирована кюретками до капсулы. Гемостаз. Сформировавшаяся после удаления опухоли полость промыта раствором цефазолина. Определялось истечение cerebro-спинальной жидкости (ЦСЖ). В дефект дна турецкого седла уложен свободный жировой лоскут, взятый с бедра, пластина тахокомба и гемостатическая губка. Тампонада правого носового хода.

Гистологическое заключение № 184810-11 (27.05.2008): эозинофильная аденома гипофиза.

В послеоперационном периоде в 22.05.2008 состояние пациентки внезапно ухудшилось: возникла резкая головная боль, уровень сознания снизился до глубокого оглушения, психомоторное возбуждение, речевой контакт затруднен из-за афатических нарушений. Легкое расходящееся косоглазие. Менингеальные симптомы резко положительные. Соматически: пульс 112 уд./мин, ЧД 16/мин, АД 150/90 мм рт.ст. Пациентка переведена в отделение интенсивной терапии. Выполнена люмбальная пункция — ликвор мутный, давление 220 мм вод. ст. Анализ ЦСЖ (22.05.2008): цитоз 8100/1 мкл., нейтрофилы 82%, лимфоциты 4%, моноциты 14%. ОАК (22.05.2008): эритроциты $4,55 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 145 г/л, лейкоциты $24,2 \times 10^9/л$, из них — эозинофилы 1%, палочкоядерные 30%, сегментоядерные 43%, лимфоциты 12%, моноциты 14%, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 15 мм/час.

В 22.05.2008 выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга: объемных образований в полости черепа и геморрагических очагов в веществе головного мозга не выявлено. Базальные цистерны, желудочки мозга обычных размеров, не деформированы, кортикальные борозды сглажены. Интраселлярно — постоперационная пневмоцефалия. Срединные структуры мозга не смещены. Заключение: КТ-признаков объемного процесса не выявлено. Состояние после оперативного вмешательства.

Выполнено бактериологическое исследование соскоба тканей из стенки опухолевой кисты (21.05.2008) и ЦСЖ (22.05.2008). В обоих биологических средах выделен *Staphylococcus saprophyticus*, который оказался чувствительным к доксициклину, гентамицину, ванкомицину, цефазолину, рифампицину, ципрофлоксацину, офлоксацину, клиндамицину, линезолиду.

Пациентке проводилась интенсивная терапия, назначена рациональная антибактериальная терапия с учетом данных бакте-

риологических анализов. Ликвор постепенно санировался. Анализ ЦСЖ (26.05.2008): цитоз 87/1 мкл, нейтрофилы 23%, лимфоциты 67%, моноциты 10%. Неврологическая симптоматика полностью регрессировала на 5-е сутки после операции. Изменения в ОАК нормализовались к 05.06.2008.

Контрольная МРТ головного мозга (03.06.2008): в зоне оперативного вмешательства определяется объемное образование, накапливающее контраст по окружности (гемостатическая губка?). В правой лобной пазухе, в ячейках решетчатого лабиринта, в основной и правой гайморовой пазухах определяется кровь. Срединные структуры не смещены. Базальные цистерны, желудочки мозга, кортикальные борозды обычных размеров. Заключение: состояние после оперативного вмешательства (рис. 2.).

Контрольный осмотр оториноларингологом (02.06.2008) — дыхание через нос свободное, ликвореи нет.

Пациентка выписана из стационара на амбулаторное лечение 05.06.2008 в удовлетворительном состоянии.

Контрольная МРТ головного мозга (22.09.2008): при исследовании ХСО гипофиз размерами $17 \times 5 \times 21$ мм (на сагиттальном срезе), неправильной формы, неоднородной структуры. В передней доле гипофиза слева от срединной линии определяется очаг пониженной интенсивности до $14 \times 8 \times 10$ мм (остаточный очаг). На коронарных сканах форма гипофиза асимметрична ($D < S$). Ножка гипофиза смещена вправо. Задняя доля дифференцируется. Неравномерно утолщена слизистая гайморовых пазух, ячеек решетчатой кости, пазухи клиновидной кости. Зрительные нервы и их перекрест не компремированы. Заключение: состояние после оперативного лечения по поводу АГ. Послеоперационные изменения. Двусторонний синусит (рис. 2).

Данные анализов крови на гормоны гипофиза в динамике (18.09.2008): ИФР-1 401,1 нг/мл (норма 54-336), СТГ 3,7 нг/мл (норма менее 20). Остальные показатели в пределах нормы.

Через 6 месяцев после операции пациентка чувствовала себя удовлетворительно, жалоб не предъявляла.

Клинический случай № 2

Пациент, 43 года, находился на лечении в отделении нейрохирургии № 1 ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» с 19.10.2018 по 02.11.2018. Диагноз при поступлении: Гормонально неактивная макроаденома гипофиза с глазодвигательными нарушениями.

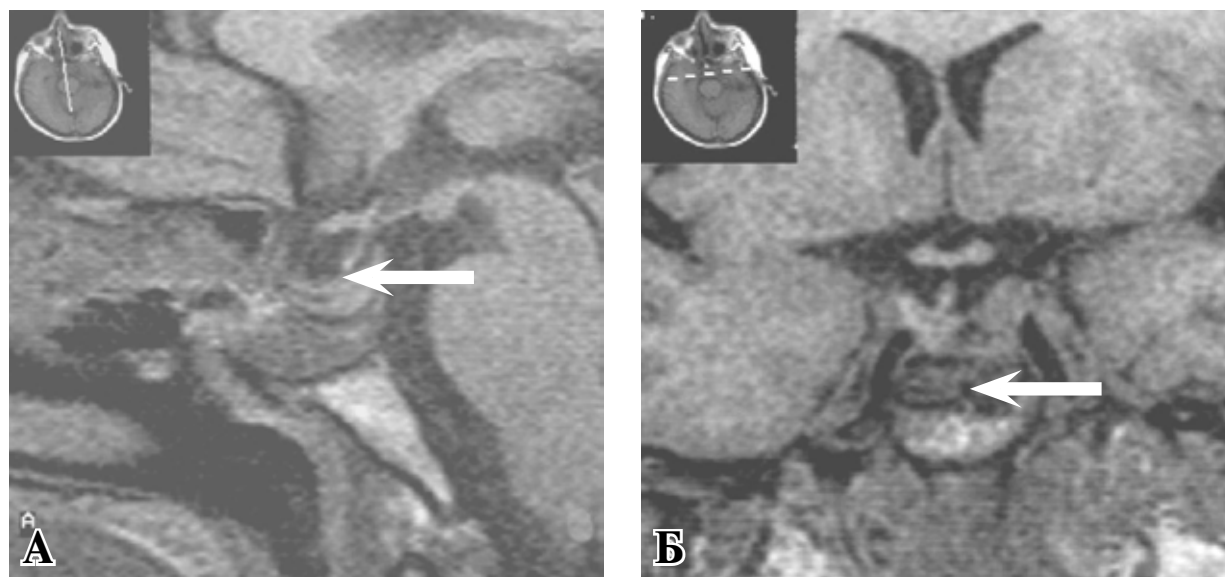


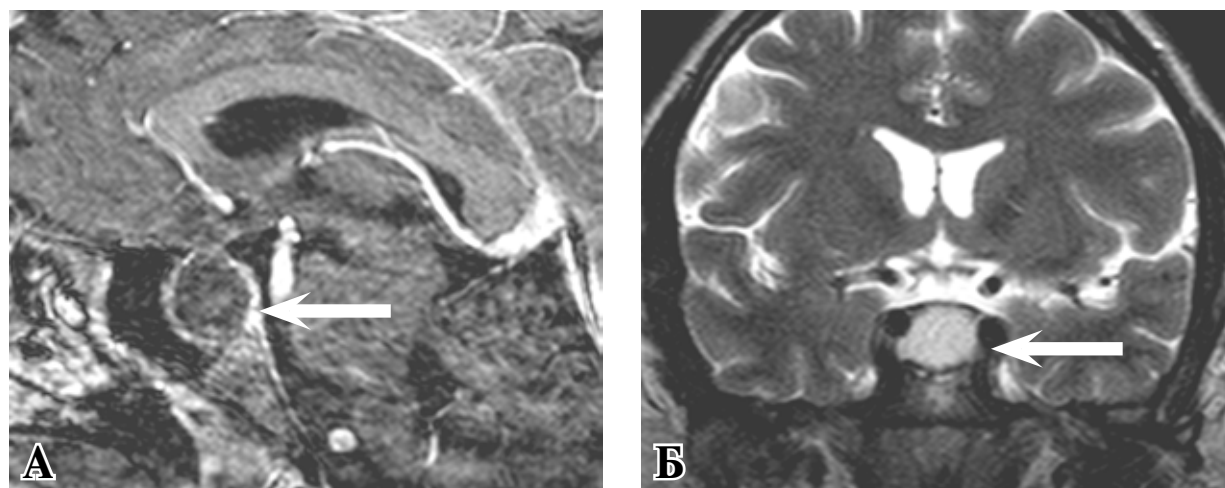
Рис. 2. Магнитно-резонансная томография хиазмально-селлярной области пациентки, 42 года, после удаления абсцесса гипофиза. В зоне оперативного вмешательства определяется объемное образование, накапливающее контраст по окружности (гемостатическая губка?) (указано стрелкой). А – сагиттальная проекция; Б – коронарная проекция.

Жалобы при поступлении на двоение, головную боль, опущение верхнего века с обеих сторон.

Анамнез: со слов пациента 05.10.18, ночью, на фоне повышения артериального давления до 200/110 мм рт.ст., возникла выраженная головная боль, был госпитализирован бригадой скорой медицинской помощи в кардиологическое отделение учреждения здравоохранения «Витебский областной клинический кардиологический центр», далее после выполнения КТ головного мозга переведен в неврологическое отделение учреждения здравоохранения «Витебская областная клиническая больница».

Выполнено МРТ головного мозга, где выявили АГ (рис. 3). Были сданы анализы крови на гормоны гипофиза (12.10.18): тиреотропный гормон (ТТГ) – 1,59 мМЕ/л (норма 0,17-4,05), Т4 свободный – 9,84 пмоль/л (норма 11,5-24,0), пролактин – 31,20 мкМЕ/мл (норма 81,8-484,8), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) – 2,19 МЕ/л (норма 1,8-10,5), лютеинизирующий гормон (ЛГ) – 1,6 МЕ/л (норма 1,0-9,0), кортизол – 98,65 нмоль/л (норма 170-720), СРБ – 76,8 мг/мл, гликемия натощак – 4,79 ммоль/л, холестерин – 5,4 Ммоль/л. Пациент госпитализирован для оперативного лечения по поводу АГ.

Рис. 3. Магнитно-резонансная томография хиазмально-селлярной области пациента, 43 года, до операции. На серии томограмм в хиазмально-селлярной области эндо-пара-анте-супраселлярно определяется образование 17×18×20 мм, неоднородной интенсивности, с кистозным компонентом с признаками компрессии зрительного перекреста (указано стрелкой). А – сагиттальная проекция; Б – коронарная проекция.



При поступлении в нейрохирургическое отделение лицо симметричное, зрачки D=S, птоз век: справа умеренный, слева легкий, легкий экзофтальм слева. Соматический статус — без особенностей. Наличие воспалительного процесса в организме не установлено.

ОАК, анализ мочи, биохимическое исследование крови, коагулограмма-патологических изменений не выявили.

Осмотрен эндокринологом (19.10.2018). Объемное образование ХСО, гормонально неактивное. Гипопитуитаризм (вторичный гипокортицизм, гипотиреоз), некомпенсированный. Ожирение 3 ст. Артериальная гипертензия 3, риск 3. Рекомендовано: глюкокортикостероиды (ГКС) парентерально (преднизолон 60 мг 2 раза в сутки) до операции, интраоперационно 90 мг преднизолона, после операции — преднизолон 7,5 мг 1 раз в день, левотироксин натрия 50 мкг 1 раз в день.

Осмотрен неврологом (19.10.2018). Общее состояние удовлетворительное. В сознании, ориентирован верно, несколько астенизирован. Зрачки D=S, птоз 2 ст. слева, 1 ст. справа, расходящееся косоглазие, больше за счет левого глаза (OS), зрачковые реакции (ЗРК) вызываются, слева несколько ослаблены, ограничен объем движений OS кнутри, различная скорость при содружественных движениях глазных яблок по горизонтали, при взгляде вдаль прямо и влево отмечает диплопию в горизонтальной плоскости. Болезненности при пальпации глазных яблок на момент осмотра не отмечает. Лицо симметричное, речь, глотание не нарушены. Язык по средней линии. Тонус и сила в конечностях достаточные, сухожильно-периостальные рефлексы (СПР) средней живости, без четкой разницы сторон. Патологических стопных знаков, чувствительных нарушений, менингеальных четких знаков нет. Координационные пробы (КП) выполняет удовлетворительно.

Пациент 23.10.2018 в плановом порядке прооперирован эндоскопически трансназальным доступом. Протокол операции: в правый носовой ход введен эндоскоп. Визуализированы хоаны, остиум, носовые раковины. Скелетировано основание черепа в области сошника. Трепанована основная пазуха и межпазушные перегородки. Трепановано турецкое седло. Капсула опухоли коагулирована и вскрыта. В рану выделилась желтая, вязкая жидкость (гнойное содержимое абсцесса — 10 мл), которая взята на бактериологический анализ. После аспирации гнояного содержимого полость абсцесса неоднократно промыта растворами хлоргексидина и перекиси водорода. Гемостаз. Пластика турецкого седла с использованием

клеевой композиции BioGlue (1 упаковка). Турунды с мазью «Меколь» в носовые ходы.

Результаты бактериологического анализа, выполненного в микробиологической лаборатории Государственного учреждения «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии» № 112884 (23.10.2018), оказались отрицательными — возбудитель (микроорганизм) не установлен.

На 3-м сутки после операции выполнен осмотр офтальмолога (26.10.2018): движение глазных яблок OS ограничено вверх, кнутри, глаз отклонен кнаружи. Зрачки D=S, широкие, фотореакция живая. Птоз I ст. левого глаза. Глазное дно: диски зрительных нервов (ДЗН) бледно-розовые, контурированы. Артерии сужены, вены умеренно расширены. Макула без патологии. Видимая периферия глазного дна без особенностей. Visus OD/OS=0,8/0,5; с кор. sph.-0,5 cyl.-1,5 ax 90=1,0-0,9/ sph.-1,75 cyl.-1,0 ax 45 = 1,0-0,9. Заключение врача: парез III пары ЧМН слева. Миопия слабой степени. Сложный миопический астигматизм OU. Состояние после лазерной коррекции зрения OU (2014, миопия средней степени OU с астигматизмом из анамнеза).

В послеоперационном периоде назначена эмпирическая антибактериальная терапия (цефазолин 2,0 внутримышечно каждые 8 часов, 7 дней).

Анализ ЦСЖ (01.11.18): общий белок — 0,77 г/л, глюкоза — 3,25 ммоль/л, лактат — 1,35, цитоз — 4/3, лимфоциты — 4. Контрольные анализы крови, мочи, коагулограммы-патологических изменений не выявили.

На контрольной КТ головного мозга (29.10.2018) в ХСО послеоперационные изменения. В турецком седле и основной пазухе гиперденсивное содержимое (клеевая композиция?). Денситометрические показатели вещества мозга обычные. Срединные структуры не смещены. Желудочки мозга не расширены, форма их не изменена. Боковые желудочки симметричны. Конвексимальные борозды большого мозга и мозжечка — без особенностей. Костно-деструктивных изменений не выявлено. Снижена пневматизация основной, правой верхнечелюстной пазухи, пазух, ячеек решетчатого лабиринта и правого сосцевидного отростка. Заключение: состояние после оперативного вмешательства.

Повторный осмотр офтальмолога (02.11.2018). Жалобы не предъявляет, отмечает улучшение, двоение уменьшилось, при взгляде прямо — не двоится. Visus OD/OS=0,9/1,0; с кор. cyl. — 1,5 ax 95 = 1,0. АРМ (узкий зрачок): OD sph. +0,25 cyl. — 1,5 ax 92. OS sph. +0,0

суп. — 1,0 ах 83. БТМ OD/OS = 14/13 (норма). Поле зрения контрольным методом: движение глазных яблок: OS немного ограничено вверх, кнутри (4-5 мм не доводит), вниз-кнутри. При взгляде прямо глаза стоят ровно. Зрачки D=S, фотореакция живая. Птоз I ст. OS. Глазное дно: ДЗН бледно-розовые, контуры четкие. Артерии сужены, вены умеренно расширены. а:в=1:3. Макула без патологии. Видимая периферия глазного дна без особенностей. Заключение: парез III черепного нерва слева, положительная динамика. Простой миопический астигматизм OU. Состояние после лазерной коррекции зрения OU (2014, миопия средней степени OU с астигматизмом из анамнеза). Гипертоническая ангиопатия сетчатки OU.

Данные анализов крови на гормоны гипофиза в динамике (02.11.2018): кортизол — 77,7 нмоль/л (норма 50-230); ТТГ — 0,2 мМЕ/л (норма 0,23-3,4); Т4 свободный — 6,2 пмоль/л (норма 10-23,2); А-ТПО ≤ 4,0 ЕД/мл (норма ≤ 30 ЕД/мл). Остальные показатели в пределах нормы.

Пациент выписан на амбулаторное лечение (02.11.2018) под наблюдение невролога, эндокринолога в удовлетворительном состоянии с заключительным диагнозом: объемное образование (абсцесс) ХСО с глазодвигательными нарушениями. Гипопитуитаризм (вторичный гипокортицизм, гипотиреоз), субкомпенсация. Операция: 23.10.18. Эндоскопическое трансназальное тотальное удаление абсцесса ХСО.

Контрольная МРТ головного мозга (25.02.2019): в ХСО состояние после оперативного вмешательства (удаления абсцесса) с наличием послеоперационной полости в проекции гипофиза размером 1,0×1,1 см, содержащей воздух, с толщиной стенок до 0,5 см,

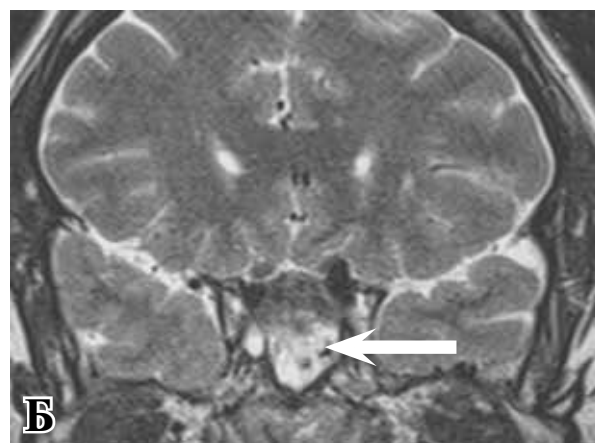
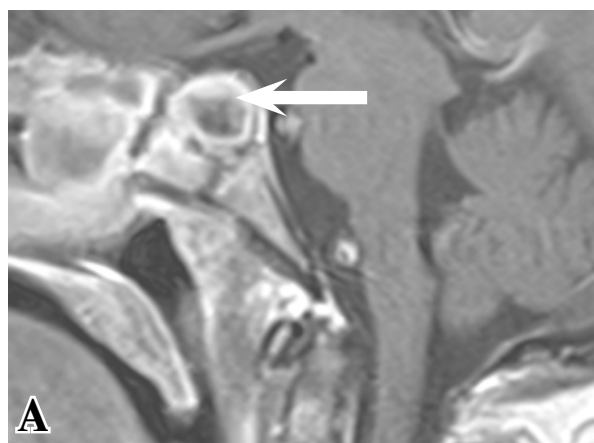
с однородным накоплением контрастного вещества стенками полости на постконтрастных изображениях, с наличием послеоперационного дефекта турецкого седла в передних отделах. Зрительные нервы и их перекрест не компримированы. Определяется снижение пневматизации верхнечелюстных пазух, ячеек решетчатой кости, клиновидной пазухи. Заключение: состояние после оперативного лечения (удаления абсцесса) ХСО. Снижение пневматизации верхнечелюстных пазух, ячеек решетчатой кости, клиновидной пазухи с утолщением слизистой за счет отека на фоне послеоперационных изменений (рис. 4).

Утром 10.03.2019 пациента стали беспокоить головные боли, повысились температура тела до 37,8°C и артериальное давление до 180/100 мм рт.ст., ощущалась слабость. К вечеру состояние ухудшилось, что потребовало госпитализации в Витебскую областную клиническую больницу.

При поступлении состояние тяжелое, сопор (Шкала комы Глазго — 9 баллов). Зрачки D=S. Глазные яблоки расположены срединно. Экзофтальм с 2 сторон. Лицо симметричное. Активные движения в конечностях сохранены в полном объеме. СПР без четкой разницы сторон. Патологические стопные знаки (с. Бабинского) положительны с 2 сторон. Выраженная ригидность мышц затылка. Резко положительный симптом Кернига с 2 сторон.

Выполнено КТ головного мозга (10.03.19). Заключение: состояние после оперативного лечения (удаления абсцесса) с послеоперационными изменениями, гиперденсивные участки в полости турецкого седла, клиновидной пазухи (кровоизлияние? участки обызвествления?), в области заднего рога левого бокового желудочка

Рис. 4. Магнитно-резонансная томография хиазмально-селлярной области пациента, 43 года после операции. В хиазмально-селлярной области определяется состояние после оперативного удаления абсцесса с наличием послеоперационной полости в проекции гипофиза размером 1,0×1,1 см содержащей воздух, с толщиной стенок до 0,5 см (указан стрелкой). А — сагитальная проекция; Б — коронарная проекция.



(внутрижелудочковое кровоизлияние?). Пристеночное утолщение слизистой и киста левой верхнечелюстной пазухи. Снижение пневматизации ячеек решетчатого лабиринта. Тотальное снижение пневматизации клиновидной пазухи с гиперденсивными участками (кровоизлияние? участки обызвествления?).

В асептических условиях выполнена люмбальная пункция. Анализ ЦСЖ (10.03.19): общий белок — 4,77 г/л, плеоцитоз — в большом количестве, эритроциты — нет. Бета-лактазная активность (БЛА) — 42,4% (норма $\leq 20\%$), D-лактат — 0,8 ммоль/л (норма $\leq 0,26$). Посев ликвора (№ 2103) на микрофлору (10.03.19) — отрицательный.

ОАК (10.03.19): эритроциты — $5,25 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 153 г/л, лейкоциты — $9,73 \times 10^9$ /л (формула п — 12%, с — 61%, э — 2%, м — 2%, л — 23%), СОЭ — 12 мм/час.

Офтальмолог (10.03.2019): осмотр пациента в сопоре. Зрачки D=S. Граница дисков глазного дна четкая, артерии узкие, склерозированы, калибр вен в норме. ЛОР (10.03.2019): носовые ходы свободные, отек слизистой нет. На момент осмотра данных о воспалительном процессе не получено.

Выставлен диагноз: вторичный гнойный менингит. Отек головного мозга. Объемное образование (абсцесс) ХСО. Операция от 23.10.18 эндоскопическое трансназальное тотальное удаление абсцесса ХСО. Вторичный гипотиреоз, гипокортицизм, компенсация. Ожирение 3 ст. Артериальная гипертензия 3, риск 3.

Пациент госпитализирован в отделение анестезиологии и реанимации. Ведение и лечение пациента осуществлялось согласно протоколам МЗ РБ и инструкции по применению № 063-0519 МЗ РБ «Методы дифференциальной диагностики бактериальных и вирусных менингитов и выбора антибактериальных лекарственных средств в лечении пациентов».

С учетом полученных данных (10.03.19) была назначена антибактериальная терапия: меропенем (внутривенно 6,0 грамм в сутки), ванкомицин (внутривенно 2,0 грамма в сутки).

Контрольный анализ ЦСЖ (11.03.19): общий белок — 4,56 г/л, глюкоза — 5,7 ммоль/л, плеоцитоз — в большом количестве, эритроциты — нет. БЛА — 61,1%, D-лактат — 0,53 ммоль/л. Посев ликвора на микрофлору (№ 2137) отрицательный (11.03.19). ОАК (11.03.19): эритроциты — $5,46 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 160 г/л, лейкоциты — $22,75 \times 10^9$ /л (формула п — 20%, с — 74%, м — 1%, л — 5%), СОЭ — 23 мм/час.

Клинически (12.03.19) пациент оставался в тяжелом состоянии, сопор. Зрачки D=S. Фотореакция зрачков на свет живая. Спонтан-

но открывал глаза. Продуктивному контакту не доступен. Периодически возбужден. Лицо симметричное. Активные движения в конечностях сохранены. СПР без четкой разницы сторон. Положительный менингеальный синдром. Рентген органов грудной клетки (№ 934 от 12.03.19): легкие без инфильтративных теней, легочной рисунок застойного характера, корни тяжисты, синусы свободные. ОАК (12.03.19): эритроциты — $4,65 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 133 г/л, лейкоциты — $26,01 \times 10^9$ /л (формула п — 22%, с — 73%, м — 3%, л — 2%), СОЭ — 42 мм/час.

Решением консилиума (12.03.19) отменен ванкомицин и назначен линезолид (внутривенно 1,2 грамма в сутки), левофлоксацин (внутривенно 0,5 грамма в сутки).

Выполнено контрольное КТ головного мозга, костей черепа (13.03.19). Заключение: Снижение пневматизации пазух решетчатой кости, тотальное снижение пневматизации клиновидной пазухи. Кисты левой верхнечелюстной пазухи. Очагов патологической плотности в веществе головного мозга не выявлено. ОАК (13.03.19): эритроциты — $4,22 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 120 г/л, лейкоциты — $18,68 \times 10^9$ /л (формула п — 4%, с — 82%, м — 6%, л — 8%), СОЭ — 55 мм/час. Бактериологический анализ мокроты № 2200 на микрофлору и чувствительность к антибиотикам (13.03.19): выделен *Acinetobacter spp.* резистентен к цефепиму (R), цефтазидиму (R), меропенему (R), амикацину (R), цiproфлоксацину (R), левофлоксацину (R); чувствительный к ампициллин/сульбактаму (S), колистину (S).

С учетом результатов нарастающего уровня БЛА ЦСЖ и результатов бактериологического анализа мокроты решением консилиума (13.03.19) отменен меропенем и левофлоксацин, назначен сульфасин (ампициллин/сульбактам) (внутривенно 4,5 грамма в сутки) и продолжено введение линезолида.

Контрольное исследование ЦСЖ (13.03.19): общий белок — 1,52 г/л, глюкоза — 2,4 ммоль/л, плеоцитоз — 3 600 в 1 мкл (нейтрофилы — 90%, лимфоциты — 10 %). БЛА — 20,5%, D-лактат — 0,36 ммоль/л. Посев ликвора (№ 2207) на микрофлору (13.03.19) — отрицательный. Получена положительная динамика по общему белку, цитозу, БЛА и D-лактату, уровень которого значительно упал.

Состояние пациента продолжает оставаться тяжелым, уровень сознания (14.03.19) — оглушение, с 15.03.19 пациент в ясном сознании. Инструкции выполняет правильно. Критика снижена. Слегка дезориентирован в месте и во времени. Зрачки D=S, фотореакция сохранена, живая. Лицо симметричное. Язык по средней

линии. Черепно-мозговые нервы в норме. Активные движения в конечностях сохранены. СПР без четкой разницы сторон. Положительный симптом Кернига и умеренная ригидность мышц затылка.

Исследование ЦСЖ (15.03.19): общий белок — 0,74 г/л, цитоз — 138 в 1 мкл (нейтрофилы — 54%, лимфоциты — 46%), эритроциты — нет. БЛА — 12,2%, D-лактат — 0,08 ммоль/л. ОАК (15.03.19): эритроциты — $4,59 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 130 г/л, лейкоциты — $13,06 \times 10^9$ /л (формула п — 3%, с — 79%, м — 4%, л — 14%), СОЭ — 56 мм/час.

Получено положительное течение воспалительного процесса в ЦСЖ: снижение уровней D-лактата и БЛА, снижение общего белка. Антибактериальная терапия продолжается.

Состояние пациента стабилизируется (18.03.19). В сознании, ориентирован, контакту доступен. Правильно и четко выполняет инструкции. Зрачки D=S. Лицо симметричное. Активные движения в конечностях сохранены.

Исследование ЦСЖ (18.03.19): общий белок — 0,78 г/л, плеоцитоз — 32 в 1 мкл (нейтрофилы — 33%, лимфоциты — 67%). БЛА — 7,5%, D-лактат — 0,11 ммоль/л. ОАК (18.03.19): эритроциты — $4,46 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 126 г/л, лейкоциты — $8,76 \times 10^9$ /л (формула с — 78%, м — 4%, л — 18%), СОЭ — 59 мм/час.

Пациент (21.03.19) переводится на дальнейшее лечение в неврологическое отделение с продолжением антибактериальной терапии. Анализ ЦСЖ (26.03.19): общий белок — 0,79 г/л, плеоцитоз — 3 в 1 мкл. БЛА — 7,5%, D-лактат — 0,11 ммоль/л. Посев (№ 2603) ликвора на микрофлору (26.03.19) — отрицательный. Состояние удовлетворительное. В сознании, ориентирован, адекватен. Лицевая мускулатура симметрична. Зрачки D=S. Парезов конечностей нет. Патологические знаки отрицательные. Менингеальных симптомов нет. Антибактериальные лекарственные средства отменены.

В удовлетворительном состоянии (02.04.19) пациент выписан на амбулаторное лечение у невролога. ОАК: эритроциты — $3,96 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 112 г/л, лейкоциты — $3,92 \times 10^9$ /л (формула п — 2%, с — 58%, э — 1%, б — 1%, м — 7%, л — 31%), СОЭ — 25 мм/час.

Гнойно-воспалительный процесс в ЦСЖ разрешился за 8 дней. В стационаре пациент провел 23 дня.

Обсуждение

До настоящего времени не проведено целенаправленных исследований по изучению этиологических факторов развития АГ. Формирование АГ, вероятно, связано с локальными

иммунологическими нарушениями, имеющими место в первую очередь при аденомах гипофиза. В паренхиме опухоли могут происходить микроциркуляторные нарушения, приводящие к образованию очагов некроза и/или геморрагий. Сниженная иммунная реактивность по отношению к микробным и немикробным антигенам, в том числе и вторичная, способствует развитию гнойно-воспалительных осложнений в первичном очаге [1].

Выделяют первичные и вторичные АГ. Первичные возникают при отсутствии каких-либо патологических процессов в ХСО (врожденных аномалий, новообразований, кровоизлияний, арахноидальных кист и др.) и при отсутствии воспалительных очагов в организме [1, 5]. Вторичные абсцессы возникают как осложнение уже существующего патологического процесса и подразделяются на две группы [4, 6, 7]. Первые возникают как осложнения новообразований. Описаны абсцессы, сочетающиеся с аденомами гипофиза [8, 9, 10], кистами кармана Ратке [11], интраселлярными краниофарингиомами [1]. Вторую группу составляют абсцессы, возникновение которых связано с распространением инфекционного процесса контактным [11] либо гематогенным путем [1] из септического инфекционного очага в организме. Также выделяют группу абсцессов, возникших после проведения хирургического вмешательства на структурах sellarной области [1, 11]. АГ не имеют отчетливой, присущей только им манифестации картины. Для этой группы заболеваний нет ни одного патогномоничного симптома.

Обычно клиническая картина включает симптомы поражения гипофиза, симптомы основного заболевания (при вторичных абсцессах) и общеинфекционные симптомы, обусловленные как первичным очагом, так и развитием вторичного менингоэнцефалита.

Из общемозговых симптомов чаще выявляется головная боль, обычно в лобной области, нередко с обеих сторон, иногда с иррадиацией в глазные яблоки. Реже выявляются нарушения сознания. Симптомы интракраниального объемного воздействия чаще проявляются хиазмальным синдромом с асимметричными зрительными нарушениями, реже — глазодвигательными расстройствами. Объемное воздействие может носить sellarный или супраселлярный характер. Sellarное объемное воздействие выражается в недостаточности секреции гормонов гипофиза. Наиболее частыми симптомами являются аменорея, галакторея (у женщин), эректильная дисфункция (у мужчин). Реже имеет место недостаточность гормонов нейروهипофиза. Супраселлярное объемное воз-

действие проявляется компрессией смежных супраселлярных структур [1, 8, 9].

В случаях развития вторичного абсцесса на фоне аденомы гипофиза клиническая картина может включать только симптомы первичного заболевания, а проявления гнойного воспалительного осложнения полностью маскируются [6, 9]. Первичные абсцессы ХСО не являются гормонально активными новообразованиями. В случае же вторичных абсцессов, развившихся на фоне гормоноактивных аденом гипофиза, эндокринологические проявления обусловлены первичным заболеванием [9]. Гормональные нарушения в виде недостаточности гормонов гипофиза обусловлены местным объемным воздействием.

Клиническая картина АГ, сформировавшихся на фоне краниофарингиом, представлена нарушениями функций гипофиза, гипоталамуса, ствола мозга, включая черепные нервы. Гормональная дисфункция проявляется в виде недостаточности. Одним из частых симптомов является несахарный диабет [3, 5].

Диагностика абсцессов гипофизарной области является крайне сложной задачей. Большинство из них диагностируются только во время проведения хирургического вмешательства. Трудности диагностики связаны, прежде всего, с отсутствием патогномичных клинических симптомов и полиморфизмом проявлений «фоновых» новообразований ХСО при вторичных абсцессах [1, 8, 9, 11].

Краниография не является высокоинформативным методом диагностики, поскольку позволяет визуализировать только общие признаки патологического процесса: двухконтурность дна турецкого седла, деструкцию передних наклоненных отростков, истончение и деструкцию спинки турецкого седла, расширение входа и разрушение дна турецкого седла. Возможна визуализация гиперостоза при менингиомах либо кальцинатов при краниофарингиомах, однако проведение дифференциальной диагностики таких новообразований либо опухолей, приводящих к деструкции структур основания черепа, предполагает использования КТ. При абсцессах селлярной области на КТ определяется гиподенсивное образование, накапливающее контраст по краям. Данная картина не является специфичной для абсцесса и требует дифференцировки с кистозными новообразованиями селлярной области [2, 9].

МРТ обеспечивает четкую визуализацию самого патологического образования и смежных с ним структур в трех плоскостях. Метод оптимален в диагностике кистозных новообразований основания черепа. К сожалению, специфические

МРТ-признаки абсцессов гипофиза отсутствуют. Для них характерно наличие гипоинтенсивного сигнала в T1 и гиперинтенсивного сигнала при T2 режимах. Возможно накопление контрастного вещества в виде кольца вокруг кистозной полости. АГ следует дифференцировать с различными кистозными новообразованиями ХСО, к которым относятся кистозные аденомы гипофиза, краниофарингиомы, кисты кармана Ратке, арахноидальные кисты [11]. Кроме того, необходимо проводить дифференциальный диагноз с аутоиммунными воспалительными процессами гипофиза, такими как лимфоцитарный гипофизит, идиопатический гранулематозный гипофизит, ксантоматозный и перитуморозный гипофизит, семиотика которых схожа с опухолями аденогипофиза [1, 12]. Необходимо четко дифференцировать интракраниальную патологию, локализованную в турецком седле, с патологией придаточных пазух носа — учитывать возможность контактного распространения инфекции при гнойном синусите в основной пазухе [1, 12].

Следует отметить, что послеоперационные изменения, выявляемые при КТ и МРТ, крайне сложны для интерпретации в случае развития послеоперационного вторичного абсцесса. Имеется единичное сообщение о выявлении на МРТ послеоперационного абсцесса по данным диффузно-взвешенных изображений (DWI, diffusion-weighted imaging), на которых абсцесс выглядел как гиперинтенсивное образование [11].

Главным методом лечения АГ является хирургический. Основной его задачей является вскрытие и адекватное дренирование гнойной полости. При получении гнойного материала проводится его бактериологическое исследование для выделения возбудителя инфекции и определения его чувствительности к антибактериальным (а в ряде случаев и к противогрибковым) препаратам для проведения этиотропной терапии. Лечение АГ, как и любых других гнойно-воспалительных заболеваний, должно быть комплексным и многокомпонентным [9, 12].

Основным способом хирургического лечения АГ является трансфеноидальное эндоскопическое вскрытие и дренирование гнойной полости. Выбор в пользу трансфеноидальных вмешательств сделан в связи с тем, что при этом доступе имеется прямой, более короткий путь к патологическому очагу. При вскрытии капсулы абсцесса трансфеноидальным доступом, как правило, остается интактным интрадуральное пространство, что является принципиально важным для предупреждения интракраниального распространения инфекции [7, 10].

Рецидивирование, потребовавшее повторного хирургического вмешательства — дре-

нирования абсцесса, в литературе описано в единичных случаях [7].

Заключение

По причине трудности дооперационной диагностики большинство АГ выявляется исключительно только интраоперационно. В статье описаны редко встречающиеся клинические случаи АГ, успешного безрецидивного хирургического лечения. Сложность проведения хирургических манипуляций в данной области, анатомическая близость инфицированных полостей (синусов), риск развития послеоперационной ликвореи являются неблагоприятными факторами, влияющими на летальные исходы при этой тяжелой и редкой патологии.

Тем не менее, при своевременном выявлении и адекватном хирургическом лечении АГ летальных исходов можно избежать, даже при развитии гнойного менингоэнцефалита, при условии ранней диагностики и назначения эффективной антибактериальной терапии.

Финансирование

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Этические аспекты

Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено этическим комитетом Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета.

Согласие

Пациенты дали согласие на публикацию сообщения и размещение в интернете информации о характере их заболевания, проведенном лечении и его результатах с научной и образовательной целями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hanel RA, Koerbel A, Prevedello DM, Moro MS, Araújo JC. Primary pituitary abscess: case report. *Arg Neuropsychiatr*. 2002 Sep;60(3-B):861-65. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2002000500033>
2. Karagiannis AK, Dimitropoulou F, Papatheodorou A, Lyra S, Seretis A, Vryonidou A. Pituitary abscess:

- a case report and review of the literature. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2016;2016:160014. doi: 10.1530/EDM-16-0014
3. Giovanni Muscas, Francesco Iacoangeli, Laura Lippa, Biagio R. Carangelo. Spontaneous rupture of a secondary pituitary abscess causing acute meningoencephalitis: Case report and literature review. *Surg Neurol Int*. 2017;8:177. doi: 10.4103/sni.sni_131_17
4. Iplikcioglu AC, Bek S, Bikmaz K, Ceylan D, Gök-duman CA. Aspergillus pituitary abscess. *Acta Neurochir (Wien)*. 2004 May;146(5):521-24. doi: 10.1007/s00701-004-0256-x
5. Agyei JO, Lipinski LJ, Leonardo J. Case Report of a Primary Pituitary Abscess and Systematic Literature Review of Pituitary Abscess with a Focus on Patient Outcomes. *World Neurosurg*. 2017 May;101:76-92. doi: 10.1016/j.wneu.2017.01.077
6. Kim HC, Kang SG, Huh PW, Yoo do S, Cho KS, Kim DS. Pituitary abscess in a pregnant woman. *J Clin Neurosci*. 2007 Nov;14(11):1135-39. doi: 10.1016/j.jocn.2006.03.012
7. Danilowicz K, Sanz CF, Manavela M, Gomez RM, Bruno OD. Pituitary abscess: a report of two cases. *Pituitary*. 2008;11(1):89-92. doi: 10.1007/s11102-007-0033-y
8. Kuge A, Sato S, Takemura S, Sakurada K, Kondo R, Kayama T. Abscess formation associated with pituitary adenoma: a case report: Changes in the MRI appearance of pituitary adenoma before and after abscess formation. *Surg Neurol Int*. 2011 Jan 24;2:3. doi: 10.4103/2152-7806.76140
9. Jaiswal AK, Mahapatra AK, Sharma MC. Pituitary abscess associated with prolactinoma. *J Clin Neurosci*. 2004 Jun;11(5):533-34. doi: 10.1016/j.jocn.2003.07.010
10. Meftah A, Moumen A, Eljadi H, Guerboub AA, Elmoussaoui S, Belmejdoub G. Pituitary abscess simulating a pituitary adenoma. *Presse Med*. 2016 Jun;45(6 Pt 1):602-4. doi: 10.1016/j.lpm.2016.03.016 [Article in French]
11. Takayasu T, Yamasaki F, Tominaga A, Hidaka T, Arita K, Kurisu K. A pituitary abscess showing high signal intensity on diffusion-weighted imaging. *Neurosurg Rev*. 2006 Jul;29(3):246-48. doi: 10.1007/s10143-006-0021-0
12. Zhang X, Sun J, Shen M, Shou X, Qiu H, Qiao N, Zhang N, Li S, Wang Y, Zhao Y. Diagnosis and minimally invasive surgery for the pituitary abscess: a review of twenty nine cases. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012 Sep;114(7):957-61. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.02.020

REFERENCES

1. Hanel RA, Koerbel A, Prevedello DM, Moro MS, Araújo JC. Primary pituitary abscess: case report. *Arg Neuropsychiatr*. 2002 Sep;60(3-B):861-65. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2002000500033>
2. Karagiannis AK, Dimitropoulou F, Papatheodorou A, Lyra S, Seretis A, Vryonidou A. Pituitary abscess: a case report and review of the literature. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2016;2016:160014. doi: 10.1530/EDM-16-0014
3. Giovanni Muscas, Francesco Iacoangeli, Laura Lippa, Biagio R. Carangelo. Spontaneous rupture of a secondary pituitary abscess causing acute meningoencephalitis: Case report and literature review. *Surg Neurol Int*. 2017;8:177. doi: 10.4103/sni.sni_131_17
4. Iplikcioglu AC, Bek S, Bikmaz K, Ceylan D, Gök-duman CA. Aspergillus pituitary abscess. *Acta Neu-*

rochir (Wien). 2004 May;146(5):521-24. doi: 10.1007/s00701-004-0256-x

5. Agyei JO, Lipinski LJ, Leonardo J. Case Report of a Primary Pituitary Abscess and Systematic Literature Review of Pituitary Abscess with a Focus on Patient Outcomes. *World Neurosurg*. 2017 May;101:76-92. doi: 10.1016/j.wneu.2017.01.077

6. Kim HC, Kang SG, Huh PW, Yoo do S, Cho KS, Kim DS. Pituitary abscess in a pregnant woman. *J Clin Neurosci*. 2007 Nov;14(11):1135-39. doi: 10.1016/j.jocn.2006.03.012

7. Danilowicz K, Sanz CF, Manavela M, Gomez RM, Bruno OD. Pituitary abscess: a report of two cases. *Pituitary*. 2008;11(1):89-92. doi: 10.1007/s11102-007-0033-y

8. Kuge A, Sato S, Takemura S, Sakurada K, Kondo R, Kayama T. Abscess formation associated with pituitary adenoma: a case report: Changes in the MRI appearance of pituitary adenoma before and after ab-

scess formation. *Surg Neurol Int*. 2011 Jan 24;2:3. doi: 10.4103/2152-7806.76140

9. Jaiswal AK, Mahapatra AK, Sharma MC. Pituitary abscess associated with prolactinoma. *J Clin Neurosci*. 2004 Jun;11(5):533-34. doi: 10.1016/j.jocn.2003.07.010

10. Meftah A, Moumen A, Eljadi H, Gueroub AA, El-moussaoui S, Belmejdoub G. Pituitary abscess simulating a pituitary adenoma. *Presse Med*. 2016 Jun;45(6 Pt 1):602-4. doi: 10.1016/j.lpm.2016.03.016 [Article in French]

11. Takayasu T, Yamasaki F, Tominaga A, Hidaka T, Arita K, Kurisu K. A pituitary abscess showing high signal intensity on diffusion-weighted imaging. *Neurosurg Rev*. 2006 Jul;29(3):246-48. doi: 10.1007/s10143-006-0021-0

12. Zhang X, Sun J, Shen M, Shou X, Qiu H, Qiao N, Zhang N, Li S, Wang Y, Zhao Y. Diagnosis and minimally invasive surgery for the pituitary abscess: a review of twenty nine cases. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012 Sep;114(7):957-61. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.02.020

Адрес для корреспонденции

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, д. 27,
Витебский государственный
медицинский университет,
кафедра неврологии и нейрохирургии,
тел. моб.: +375 29 7349336,
e-mail: k-kubrakov@yandex.ru,
Кубраков Константин Михайлович

Address for correspondence

210023, The Republic of Belarus,
Vitebsk, Frunze Ave., 27,
Vitebsk State Medical University,
Department of Neurology and Neurosurgery,
Tel.: +375 29 734 93 36,
e-mail: k-kubrakov@yandex.ru,
Konstantin M. Kubrakov

Сведения об авторах

Журавлев Владимир Анатольевич, к.м.н., доцент, кафедра неврологии и нейрохирургии, Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь.
<https://orcid.org/0000-0002-5269-3406>

Кубраков Константин Михайлович, к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь.
<https://orcid.org/0000-0001-6723-0589>

Акмырадов Селиммырат Торемырадович, врач-нейрохирург, 1-е нейрохирургическое отделение, Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, г. Минск, Республика Беларусь.
<https://orcid.org/0000-0002-8917-7245>

Information about the authors

Zhurauliou Vladimir A., PhD, Associate Professor, the Department of Neurology and Neurosurgery, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0002-5269-3406>

Kubrakov Konstantin M., PhD, Associate Professor, the Department of Neurology and Neurosurgery, Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus.
<https://orcid.org/0000-0001-6723-0589>

Akmyradov Selimmyrat T., Neurosurgeon, the 1st Neurosurgical Unit, Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus

<https://orcid.org/0000-0002-8917-7245>

Информация о статье

Получена 17 июня 2019 г.

Принята в печать 6 апреля 2020 г.

Доступна на сайте 15 мая 2020 г.

Article history

Arrived: 17 June 2019

Accepted for publication: 06 April 2020

Available online: 15 May 2020